

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 737

POUR

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

BEER Maximilien

Né le 13 Février 1914 à Lwów (Pologne)

**Traitement
de l'ulcère gastro-duodénal
par l'Histidine**

Président : M. LOEPER, Professeur

IMPRIMERIE D'ARCUEIL

12, Rue de la Vallée - ARCUEIL (Seine)

1938

757

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

BEER Maximilien

Né le 13 Février 1914 à Lwow (Pologne)

Traitement de l'ulcère gastro-duodénal par l'Histidine

Président : M. LOEPER, Professeur

IMPRIMERIE D'ARCUEIL

12, Rue de la Vallée - ARCUEIL (Seine)

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOWSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
Clinique d'assistance médico-sociale	LAUBRY.
	CROUZON.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	HOVELACQUE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ELINE Pathologie chirurgicale.
 RIETY Pathologie médicale.
 NARD (Henri) Pathologie médicale.
 NARD Etienne. Pathologie médicale.
 EZANÇON .. Hydrologie.
 FLIN Pathologie médicale.
 LIARD Histologie.
 HALA Pathologie médicale.
 VALLIER .. Pathologie médicale.
 TE Pathologie médicale.
 NON Physique.
 Crologie.
 CK Pathologie chirurgicale.
 LIARD Parasitologie.
 TINEL Bactériologie.
 GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GENNES ... Pathologie médicale.
 ET Physiologie.
 OUD Histologie.
 UENAU Pathologie médicale.
 PHEN Oto-rhino-laryngologie.
 ARD Pharmacologie.
 UENIN ... Anatomie pathologique.
 NNON Hygiène.
 OMME Obstétrique.
 TUEJOUL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY ... Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI .Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE ..Médecine légale.
 PORTESObstétrique.
 RENARD
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

II. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

AVE Pathologie chirurgicale.
 UET Pharmacologie.
 LEY-BERT Physiologie.
 HOT Obstétrique.
 Z-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ..Pathologie chirurgicale.
 SCHWARTZPathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY - RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie Clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE FIDELE
DE MES CHERS PARENTS

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE PLEIN EXERCICE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE TOURS

A M. LE DOCTEUR PAUL-GUILLAUME LOUIS

Directeur de l'Ecole de Plein Exercice de Médecine
et de Pharmacie de Tours
Chirurgien-Chef de l'Hôpital Bretonneau
Commandeur de la Légion d'Honneur

A M. LE DOCTEUR DANIEL GAUDEAU

Médecin-Chef de l'Hôpital Général Bretonneau
et de l'Asile Clocheville
Chevalier de la Légion d'Honneur

A M. LE DOCTEUR OCTAVE CHAVAILLON

Pharmacien-Chef de l'Hôpital Bretonneau
Directeur des Services Municipaux de l'Hygiène
Chevalier de la Légion d'Honneur

A M. LE DOCTEUR RAOUL MERCIER

Professeur Honoraire de l'Ecole de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

A M. ANDRÉ FAIX

Médecin-Chef de la Maternité
Chevalier de la Légion d'Honneur

A. M. EDOUARD HUC

Chirurgien de l'Hôpital Bretonneau
Chevalier de la Légion d'Honneur

A M. LUCIEN DENOYELLE

Médecin de l'Hôpital Bretonneau
Chevalier de la Légion d'Honneur

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur de bien
vouloir accepter la présidence de
cette thèse.*

Hommage respectueux.

A M. LE DOCTEUR EMILE ARON

Professeur à l'Ecole de Médecine de Tours

*Qui nous a inspiré cette thèse,
nous a prodigué ses conseils éclairés
et nous a guidé tout le long de ce
travail. Qu'il veuille bien accepter,
avec mes sincères remerciements,
mes vifs sentiments de reconnais-
sance et croire à mon entier dé-
vouement.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR JEAN BERGER

Chirurgien des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

A TOUS MES AMIS

SOMMAIRE

Introduction.

1° *Influence de l'histidine sur l'évolution de l'ulcère expérimental.*

2° *Influence des injections d'histidine sur l'ulcère gastro-duodéal.*

3° *Influence du traitement par l'histidine sur le rythme et l'intensité des poussées douloureuses de l'ulcère.*

4° *Interprétation des résultats cliniques.*

5° *Conclusions des résultats cliniques.*

Conclusion.

Bibliographie.

INTRODUCTION

Parmi les nombreuses méthodes des traitements proposés pour la cure médicale de l'ulcère gastro-duodénal, une place particulière mérite d'être faite aux injections d'histidine.

L'utilisation thérapeutique de cet acide aminé s'appuie sur des travaux expérimentaux désormais classiques, que nous nous contentons de rappeler brièvement pour fixer les idées.

Le but de ce travail est de colliger les nombreux résultats publiés de par le monde sur le traitement de la maladie ulcéreuse par l'histidine. Quelle que soit la prudence avec laquelle il convient d'interpréter le résultat thérapeutique dans une maladie dont la principale caractéristique est d'évoluer par crises, il est cependant permis de faire maintenant le point de cette méthode largement utilisée chez les ulcéreux depuis cinq ans.

Après avoir étudié l'influence clinique des injections d'histidine, nous tenterons d'interpréter ces résultats et nous rappellerons les critiques soulevées par cette méthode.

Ces quelques considérations nous incitent à partager notre travail en trois chapitres d'inégale importance.

Dans le premier, nous rappellerons sommairement

crétions duodénales dans l'iléon chez les chiens. Elle est schématisée dans la figure n° 1.

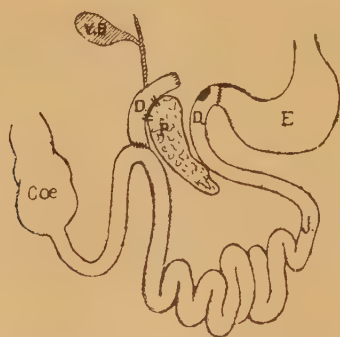


Fig. 1. — Expérience de Mann et Williamson.
Dérivation duodénale.

On isole par section le duodénum, on enfouit son bout pylorique et on abouche la tranche de section distale avec la dernière anse iléale. La continuité du tube digestif est rétablie par une anastomose gastro-jéjunale. Cette technique donne à coup sûr des ulcères qui évoluent, dans la grande majorité des cas, vers la perforation. La mort survient assez rapidement dans un délai qui ne dépasse pas six à sept semaines. Mann et Williamson estimèrent que la dérivation duodénale, privant la muqueuse gastro-jéjunale du suc alcalin de ses sécrétions, déterminait des ulcus peptiques par l'action corrosive du suc acide.

Cette thèse confiait à l'hyperacidité un rôle majeur dans la genèse ulcéreuse et laissait à penser que le protecteur physiologique de la paroi gastrique contre l'acidité était le suc alcalin du duodéal.

Aron et Weiss envisagèrent l'interprétation de ces ulcères sous un autre angle. Frappés par la dénutrition intense qui atteint les chiens opérés de dérivation duodénale, ils se demandèrent si l'apparition des ul-

cères n'était pas la conséquence des désordres digestifs et nutritifs consécutifs à cette dérivation.

Le métabolisme des protides est particulièrement touché par cette opération. L'influence capitale de la sécrétion pancréatique et duodénale sur le catabolisme des matières albuminoïdes est en effet supprimé.

Dans leurs intéressantes expériences, Aron et Weiss aboutirent à cette hypothèse que la dérivation duodénale carençait l'organisme en acides aminés. On sait que la plupart des acides aminés sont facilement synthétisés par l'organisme qui n'a pas ainsi besoin de l'apport alimentaire de leurs noyaux. Mais certains sont indispensables à la vie, car l'organisme ne peut réaliser la synthèse de leurs noyaux comme le tryptophane, l'histidine, la lysine, la cystéine. C'est à ceux-ci que Weiss et Aron firent appel pour vérifier leurs résultats expérimentaux. Ils injectèrent des solutions d'acides aminés non synthétisables à des chiens porteurs d'une dérivation duodénale et aboutirent à ce résultat capital que *les injections d'histidine empêchaient l'apparition et l'évolution de l'ulcère expérimental chez le chien.*

Il est inutile d'insister sur l'importance de cette conclusion; elle prouve expérimentalement que l'ulcère n'est pas une lésion locale déterminée par la digestion acide d'une portion de muqueuse. L'ulcère apparaît comme la manifestation locale d'un trouble général de l'économie.

Dans le cas particulier de la dérivation duodénale, une carence en histidine doit être la cause ou une des causes de l'évolution ulcéreuse, puisque l'injection d'histidine l'empêche d'apparaître.

Ajoutons encore que Aron, dans sa thèse, note l'influence des injections d'histidine sur le développement des cellules de la muqueuse digestive qui apparaissent nettement hypertrophiées; ces résultats expé-

rimentaux ont été confirmés par divers auteurs, en particulier par Deloyers.

La fréquence des résultats varie suivant les auteurs.

Sans entrer dans les détails expérimentaux, insistons sur le fait que la technique opératoire, la vitalité des animaux et leur nourriture peuvent jouer un rôle sur leur résistance après l'opération.

Flood et Mullins reprennent ces expériences, opèrent 17 chiens de dérivation duodénale. 5 chiens, utilisés comme contrôle, meurent d'ulcères. Sur les 12 chiens qui reçoivent de l'histidine, 6 meurent sans ulcère et 6 avec ulcère.

Sandweiss ne peut maintenir avec l'histidine qu'un chien sans ulcère sur 14 traités. Par contre, Fontès et Bauer, Volini et Mac Langhlen, Furth et Scholl, Schurch et Blongey constatent expérimentalement les effets anti-ulcéreux des injections d'histidine.

Quittant le terrain de l'expérimentation, Aron et Weiss tentèrent d'appliquer cette méthode au traitement de l'ulcère humain.

Dans leurs mémoires initiaux, ces deux auteurs ont insisté sur le fait évident qu'il n'y avait vraisemblablement aucun rapport entre la pathogénie de l'ulcère expérimental et celle de l'ulcère humain. Si une carence en histidine peut être invoquée dans la genèse de l'ulcère expérimental et influencer favorablement son évolution, les heureux effets des injections d'histidine chez les malades ulcéreux *ne prouvent pas qu'il s'agisse chez l'homme d'une carence en histidine.*

L'histidine étant, expérimentalement, un anti-ulcéreux, il était légitime, comme l'ont fait Weiss et Aron, d'éprouver son influence en thérapeutique humaine.

II. — Influence des injections d'histidine sur l'ulcère gastro-duodénal

Dans notre premier chapitre, nous avons résumé les intéressantes recherches expérimentales qui ont amené Aron et Weiss à enrayer l'évolution de l'ulcère expérimental, réalisé chez le chien par la dérivation duodénale, au moyen d'injections d'histidine.

Nous voulons maintenant faire l'étude clinique des effets de l'injection de cet acide aminé sur les ulcéreux.

La solution communément employée est une solution d'histinine (ou acide β imidazol alanine) rigoureusement neutralisée et dosée à 4 %¹.

Les ampoules utilisées en thérapeutique humaine sont de 5 cc., soit 20 centigrammes de chlorhydrate d'histidine par dose. Les cures préconisées sont de 12 à 21 piqûres, suivant les modalités que nous fixerons tout à l'heure. Les injections sont absolument indolores et atoxiques. Quelques incidents de shock, relatés au début de l'utilisation thérapeutique de l'histidine, étaient dus à la présence de traces d'histamine. Les solutions d'histidine du commerce n'en contiennent actuellement aucune trace. On observe parfois une exacerbation des douleurs ulcéreuses au début

1. Il s'agit de la Laristine de la Maison Hoffmann-La Roche.

du traitement. Elles témoignent vraisemblablement d'une réaction locale au niveau de l'ulcère qui ne peut être considérée de mauvais augure quant au résultat final. Dans une récente communication à la Société de Chirurgie de Toulouse, Fabre, relatant les bons résultats obtenus avec l'histidinothérapie, signale que certains de ses malades ont accusé des sensations de vertige et d'excitation générale. Pareils symptômes n'ont pas été décrits après une expérience de plusieurs années.

Nous n'avons pas l'intention d'analyser toutes les nombreuses publications au sujet du traitement de l'ulcère par l'histidine, mais de dégager tous les enseignements cliniques et pratiques qui se dégagent de ces multiples études. On trouvera à la suite une bibliographie aussi complète que possible de la littérature médicale sur cette question.

1° *Cas traités.* — Toutes les ulcérations de la muqueuse digestive semblent justifiables du traitement par l'histidine. Sans distinction de localisation, les auteurs signalent des résultats heureux dans les ulcères du cardia, de la petite courbure, juxta-pyloriques et duodénaux, dans les ulcères peptiques, etc... La recto-colite hémorragique, la jéjunite hémorragique ont été parfois favorablement influencées. Nous verrons également qu'une cure préventive de l'ulcère peptique a été préconisée et qu'il existe d'autres utilisations thérapeutiques de l'histidine.

2° *Résultats immédiats du traitement des ulcères par l'histidine.* — L'évolution de la maladie ulcéreuse l'ulcère sur la sédation d'une période douloureuse qui par crises successives nous incite à classer les résultats obtenus en immédiats et tardifs. Il est en effet impossible d'affirmer la valeur d'une thérapeutique contre

peut réapparaître quelques mois plus tard. Les tests de guérison sont, de plus, tous critiquables.

La disparition des symptômes cliniques, l'amélioration des signes biologiques, la modification ou la disparition des images radiologiques ou gastroscopiques n'ont pas une valeur absolue, puisque l'expérience montre qu'ils peuvent réapparaître à l'occasion d'une nouvelle crise.

Il est cependant permis d'analyser les résultats immédiats d'une cure contre l'ulcère, puisqu'on connaît en général la durée d'une crise, ou parce que certains ulcéreux souffrent sans interruption. Les malades qui ont fait l'objet des études de Aron, de Stolz et Weiss étaient, pour la plupart, des ulcéreux qui avaient été soumis à toute la gamme des traitements médicaux classiques et qui avaient décidé de recourir au traitement chirurgical.

La première statistique publiée par Aron et Weiss rend compte des faits relatés par les autres auteurs. Nous l'analyserons plus amplement à titre démonstratif. A part des petites doses d'atropine que Aron conseille de donner aux malades atteints de rétention gastrique notable, les piqûres d'histidine ont toujours constitué le seul médicament administré.

L'administration d'atropine ne semble nullement indispensable, mais elle paraît quelquefois accélérer l'action de l'histidine sur les symptômes douleurs. Jamais les malades n'ont été condamnés au repos au lit. La plupart d'entre eux ont été traités ambulatoirement et une assez grande marge dans l'alimentation leur avait été laissée. Le régime alimentaire recommandé à ces malades comporte : laitage, viande grillée une fois par jour, légumes verts et secs, pâtes, pain grillé, fromages, beurre frais, fruits crus et cuits. Le plus possible, on conseille d'éviter les aliments cuits dans la graisse, les fritures, le tabac, l'alcool. En pra-

tique, ces règles ne sont pas suivies par le malade du milieu hospitalier et presque tous, dès qu'ils se sentent bien, recommencent à manger à leur guise. De fait, les événements leur donnent raison et il ne semble pas, sauf exception, qu'un régime extrêmement strict soit de nature à influencer sérieusement les effets du traitement. Les résultats sont divisés en bons, médiocres, nuls.

Les bons résultats correspondent à la disparition complète au cours des premières semaines des troubles douloureux, brûlures, pesanteurs, digestions pénibles, vomissements, renvois acides. *Les résultats immédiats médiocres* sont ceux où, malgré une amélioration certaine, les symptômes ont persisté au moins partiellement pendant la première cure d'histidine.

Enfin, les *résultats* sont qualifiés de *nuls* lorsque les malades n'ont ressenti aucun bienfait immédiat du traitement. Ces résultats se répartissent de la façon suivante (d'après Weiss et Aron) :

TABLEAU I		Cas traités	Bons	Médiocres	Nuls
Ulcères	duodénaux	18	15	2	2
—	petite courbure. .	9	7	1	1
—	juxtapyloriques. .	5	5		
—	jéjunaux	8	8		
—	cardia	2	2		

Parmi les trois résultats immédiats nuls, il est intéressant de noter qu'un premier malade accusa une recrudescence marquée des douleurs dès le début du traitement, qui n'a cessé qu'une fois la série terminée.

Chez un second, les mêmes douleurs exagérées dès le commencement du traitement, furent calmées après deux semaines de la fin de celui-ci.

L'un et l'autre cependant ne souffrent plus depuis un an. Le troisième malade était atteint d'un ulcère perforant dans le pancréas; l'histidine n'améliora en rien le sort du malade, qui fut opéré par la suite.

Dans les *résultats immédiats médiocres*, il s'agit de deux cas. Le premier malade, névropathe, après une amélioration consécutive aux premières piqûres, voulait absolument se faire opérer. Pendant l'intervention, on constata *in visu* l'organisation scléreuse du foyer ulcéreux, qui est la traduction même de l'action de l'histidine. Dans le deuxième cas, il s'agissait d'un éthylique impénitent qui, après 21 piqûres d'histidine, a subi une gastropyloréctomie. L'examen montra l'existence d'une gastrite intense et la disparition de l'ulcère. Il est très intéressant de noter que chez ce sujet la gastrique éthylique a continué à évoluer alors que l'ulcus se cicatrisait. Dans ce cas, ulcus et gastrite avaient des causes différentes et n'étaient pas deux stades d'une seule et même maladie, comme le soutient Kojétzwy.

Ceci explique pourquoi l'histidine, qui influence si nettement l'évolution des ulcères, n'agit que rarement sur les gastrites avec ou sans ulcère.

Hessel, de Francfort, soutient une opinion identique. Une fois éliminés les cinq cas sur lesquels nous venons d'insister, il en reste 36 sur 41 où les résultats immédiats furent entièrement satisfaisants. Les troubles disparaissent dès le début des première piqûres, le poids des malades variant de 1 à 8 kilos.

Nous savons que plusieurs auteurs, parmi lesquels Gutmann, n'attribuent pas grande valeur aux modifications des signes radiologiques. Aron pense aussi que la disparition d'une niche ne permet pas d'affirmer la guérison d'un ulcère et de porter un pronostic à longue échéance.

Néanmoins, lorsque après une thérapeutique don-

née on voit régulièrement et rapidement se produire une amélioration du syndrome radiologique, c'est-à-dire la disparition d'une niche, la suppression d'un retard d'évacuation important, il est de toute évidence que cela constitue un élément en faveur du traitement institué.

Sur 27 malades examinés *radiologiquement* avant la cure d'histidine et dans le mois qui a suivi, on note 13 fois la disparition complète des signes radiologiques, 10 fois une amélioration considérable, c'est-à-dire suppression du retard d'évacuation, disparition totale ou partielle de la niche, mais persistance d'une rigidité au niveau du point où se trouvait l'ulcère.

Chez 4 malades, il ne s'est produit aucune modification, malgré la guérison clinique qui existait chez 3 d'entre eux. Le quatrième était un malade atteint d'un ulcus calleux du tiers supérieur de la petite courbure, où l'échec total fut déjà relaté.

La recherche de l'acidité gastrique avant et après le traitement chez 13 sujets, au cours du mois qui a suivi la série d'injections, montre 10 fois une diminution nette de la chlorhydrie; 3 fois le taux reste stationnaire ou a augmenté. Chez 3 malades, la persistance de l'hyperacidité n'a nullement empêché la disparition des troubles ulcéreux.

III. — Influence du traitement par l'histidine sur le rythme et l'intensité des poussées douloureuses de l'ulcère

L'étude du traitement de l'ulcère par l'histidine, poursuivie depuis 1933, a montré que la supériorité de l'histidine sur les autres médicaments anti-ulcéreux actuellement employés était de diminuer considérablement la fréquence des poussées douloureuses et d'atténuer leur intensité dans de grandes proportions. L'expérience prouve, qu'une seule série de piqûres (21) d'histidine peut guérir cliniquement un certain nombre de malades, mais il y en a d'autres chez lesquels les troubles réapparaissent au bout de plusieurs mois, voire même plusieurs années. Les crises sont moins fortes et nullement comparables aux poussées ulcéreuses auxquelles le malade était accoutumé. Pour éviter le retour des crises, il y a lieu de faire après la première série des 21 piqûres sous-cutanées ou intra-musculaires de 5 cm³, une deuxième cure identique à la première après 6 semaines de repos.

Après ce traitement d'attaque, suivant la sévérité du cas, on fait des cures d'entretien, tous les 3 ou 6 mois, et on arrive ainsi à maintenir en parfait état de guérison clinique, des malades dont la dernière espérance était l'intervention chirurgicale.

L'introduction de l'histidine dans le traitement de la maladie ulcéreuse, a eu une profonde répercussion sur les indications opératoires. Le professeur Stolz relate que, le premier en France, il préconisa de larges résections dans le traitement opératoire des ulcères. Il faisait, non sans un certain malaise, de larges amputations, même pour un petit ulcère. Mais depuis l'emploi de l'histidine, ces opérations mutilantes ont à peu près disparu de son service. Pour les ulcères perforés, où la résection était pratiquée dans tous les cas trop avancés, actuellement il se borne à la gastro-entérostomie dans les perforations juxta-pyloriques et à la simple suture renforcée dans tous les autres.

Sur 8 ulcères peptiques jéjunaux, le professeur Stolz a dû intervenir qu'une seule fois pour une perforation et dans tous les autres cas l'histidine a évité les grandes et laborieuses résections.

Il conclut, que c'est seulement dans le cas des ulcères juxta-pyloriques qu'il est prudent de commencer le traitement par une gastro-entérostomie, avant de recourir à la cure d'histidine. Celle-ci est d'un secours très précieux, car chez deux malades, une série de piqûres a permis d'enlever la sonde et a calmé les douleurs. Pour terminer, nous dirons que le professeur Stolz traite les ulcères calleux par l'histidine seulement.

Passons maintenant aux autres auteurs qui s'occupent de l'action de l'histidine sur les ulcères gastro-duodénaux comme MM. B. Desplas, J. Lenormand et R. Fournial. Ils étudient 17 cas d'ulcères, dont 2 calleux, qui améliorés par l'histidine, furent néanmoins opérés. Sur 5 ulcères de la petite courbure, on note 3 guérisons cliniques sans récurrence, un échec certain et un cas insuffisamment traité. Sur 6 ulcères duodénaux, sédation complète des signes fonctionnels chez 2 malades, sans récurrence. 3 autres malades ont

présenté des récidives, qui ont cédé au traitement, un échec certain. Sur 3 ulcus juxta-pyloriques un cas de guérison clinique, 2 cas avec récidive obligeant à un traitement intermittent. Sur 3 ulcères peptiques, un échec complet; chez l'autre malade, sédation des signes fonctionnels; le troisième continue à souffrir malgré la disparition d'une image diverticulaire.

Les auteurs sont d'avis que les traitements par l'histidine font disparaître les signes fonctionnels et radiologiques de l'ulcus, mais il est toujours difficile d'affirmer la guérison définitive. En outre, ils considèrent que l'histidine est indiquée dans le traitement pré et post-opératoire des ulcéreux et surtout des malades chez qui l'hyperchlorhydrie provoque des accidents importants. La sédation des signes fonctionnels est constante dans tous les cas d'ulcères, mais les auteurs ne considèrent pas cette thérapeutique comme spécifique de l'ulcère.

Mais Desplas, Lenormand, Fournial utilisent les injections intradermiques d'histidine — ou des petites injections d'un cm³. Voulant ainsi agir sur le tonus du système neuro-végétatif, suivant les idées de J. Lenormand. Nous étudierons dans notre troisième chapitre la valeur de cette action et nous dirons ce qu'il faut penser de ce mode d'application de l'histidine, différente de la méthode d'Aron et Weiss.

En effet, Jacques Lenormand utilise une solution de chlorhydrate d'histidine à 4 % administrée en série de 20 injections, à la dose quotidienne de un demi-centimètre cube par voie intra-dermique. Depuis octobre 1932 il a soumis 18 ulcéreux à l'aminothérapie. Il est rare, dit cet auteur, que l'histidine reste sans action sur l'ulcère. M. Lenormand signale 2 cas de résistance au traitement, dont l'un concerne un vieil ulcère calleux du duodénum, et l'autre un ulcère peptique. Dans presque tous les cas l'histidine exerce une

action sédative remarquable sur l'ulcère en poussée évolutive. D'une façon générale, l'histidine exerce une action de premier plan sur la crise ulcéreuse. Il est peu de traitements qui aient sur celle-ci une *action aussi constante, aussi nette, aussi rapide*, écrit Lenormand. Administrée en séries répétées d'injections, elle est susceptible de cicatriser l'ulcère et d'en prévenir le retour.

Les professeurs J. Castaigne et J. Chaumerliac ont traité entre 1933-1935, 19 cas d'ulcères gastriques et duodénaux, utilisant uniquement l'aminothérapie. Parmi les résultats très favorables avec guérison clinique et anatomique par la thérapeutique histidinique *sans secours d'aucun autre traitement, ils analysent 4 cas d'ulcus gastriques.*

Pour l'ulcus duodénal les résultats furent extrêmement encourageants. Les auteurs concluent que :

1° La thérapeutique de l'ulcus gastrique par l'histidine a un effet curateur dans un nombre important d'ulcus gastro-duodénaux.

2° L'histidine ne semble pas avoir un effet manifeste sur l'intensité et la durée des périodes douloureuses.

3° Elle semble améliorer la nutrition générale des sujets qui, dans la plupart des cas, ont repris du poids.

4° Dans les formes avec hémorragie, les professeurs Castaigne et Chaumerliac pensent qu'il y a intérêt à utiliser l'association histidine-tryptophane dont l'effet anti-anémique a été si brillamment défendu par Fontès et son école.

5° L'existence d'un ulcus calleux ayant profondément érodé la paroi gastrique, peut faire prévoir l'échec de la thérapeutique aminée.

Le professeur Castaigne observe un grand nombre de malades ulcéreux qui se recrutent à la Compagnie P.-L.-M. Son opinion formelle est qu'un ulcère

gastrique, non compliqué de sténose vraie du pylore, ou d'une autre complication grave est curable sans traitement chirurgical. Cette opinion est soutenue depuis longtemps par M. le professeur Lœper. Castaigne utilise plusieurs types de traitements dont voici le schéma :

Premier essai. — Traitement comprenant, en dehors du régime :

a) Un pansement de :

Sirop de Belladone	20 —
Carbonate de Bi	10 gr.
Sirop de Belladone	20 —
Looch huileux	20 —

Deux cuillerées à soupe avant les deux principaux repas, pendant les 20 premiers jours du mois.

b) Un traitement spécifique de l'ulcère par injection sous-cutanée consistant en 3 séries de 12 piqures par an d'une ampoule d'un mélange d'histidine et de tryptophane. Les résultats de ce premier essai de traitement ont été excellents, puisque les malades, qui avaient tous des crises très pénibles, ont été complètement débarrassés de toutes leurs douleurs, au bout de 8 mois, pour celui qui a le plus longtemps souffert et, d'une façon générale, après la fin de la deuxième série d'injections, c'est-à-dire en 6 mois habituellement.

Deuxième essai. — Traitement qui a donné au professeur Castaigne des résultats parfaits :

Carbonate de Bismuth :

Trois cuillerées à soupe par jour. Tous les jours pendant un an. Ensuite, une semaine sur deux.

Histidine en ampoules :

Une ampoule par jour, pendant les dix premiers jours de chaque mois.

Les résultats de ce second essai de traitement ont été peut-être plus rapides que ceux obtenus par le premier et les résultats obtenus ont été aussi démonstratifs. Dans tous les cas d'ulcères gastriques avec crises très violentes, le professeur Castaigne fait d'emblée l'usage combiné d'injections d'histidine et de pansements gastriques. D'après la statistique des maladies ulcéreuses de sa consultation, il constate que :

1° La maladie ulcéreuse est d'une très grande fréquence.

2° Elle peut être diagnostiquée à ses débuts, grâce à l'étude de son syndrome clinique bien spécial, complété par une radiographie très soignée faite au moment des crises douloureuses.

3° Elle peut guérir par un traitement médical approprié et ne nécessite un traitement chirurgical que dans les cas compliqués, ou rebelles à une thérapeutique médicale bien conduite.

Le D^r Calihman a suivi 163 cas d'ulcères gastro-duodénaux observés dans le service chirurgical du professeur Stolz, de Strasbourg. A la suite des recherches expérimentales qui ont été poursuivies par le professeur A. Weiss et E. Aron et des applications qui ont été faites à l'ulcère humain par le professeur A. Stolz et Weiss, tous les ulcéreux sont systématiquement traités depuis 1935 par les injections de l'histidine. Cette méthode est mise en œuvre non seulement pour le traitement de la maladie ulcéreuse en évolution, mais encore à titre prophylactique chez les malades qui ont subi une intervention pour ulcère. Connaissant le résultat que cette thérapeutique a donné pour l'ulcère simple, il était logique de l'utiliser dans les cas d'ulcères perforés avec l'idée de prévenir après

l'intervention, le retour offensif des poussées ulcéreuses.

C'est pour cette raison que dans le service du professeur Stolz, on a renoncé à pratiquer la chirurgie maxima en matière d'ulcères perforés, c'est-à-dire la gastro-pylorectomie. De préférence, le Dr Calihman a recours à la chirurgie minima, c'est-à-dire à la simple suture. Ensuite ce sont les cures périodiques d'histidine qui doivent interrompre l'évolution de la maladie ulcéreuse, dont l'intervention n'a guéri qu'une complication accidentelle. L'auteur constate, qu'aucun des malades opérés depuis 1933 et soumis régulièrement aux cures d'histidine, n'a dû être réopéré pour une récurrence d'ulcère ou pour un ulcus jéjunal anastomotique.

Passons maintenant aux travaux faits à l'étranger.

Le professeur Bogendörfer, chef du service interne de l'hôpital d'Osnabrück, remarque que le traitement des ulcères gastro-duodénaux présentent de grandes difficultés. Le régime était longtemps la principale base du traitement. Dans le but d'essayer de réduire la durée du traitement, l'auteur en 1934 — après quelques essais préliminaires — ordonne l'histidine dans une trentaine de cas d'ulcères gastro-duodénaux. Ce médicament a toujours été administré par voie intra-musculaire, on n'a jamais observé d'action secondaire. L'auteur fait les remarques suivantes sur les résultats obtenus : « Nous avons traité avec ce produit des cas classiques d'ulcères gastriques reconnus par la radiographie, ainsi que quelques-uns de ces cas qui, d'après l'anamnèse et le diagnostic clinique, devait être sans aucun doute des ulcus gastro-duodénaux. Nous avons renoncé à toute thérapeutique autre que l'administration de 5 cm³ de la préparation d'histidine par jour. Ce qu'il y a de frappant, ce sont la disparition des douleurs de nos malades et la possi-

bilité de passer en peu de temps à l'alimentation habituelle. »

Le professeur Bogendörfer estime que « les succès sont en beaucoup de cas absolument formidables », que la durée du traitement est diminué d'une manière sensible. Il recommande de faire des essais approfondis avec ce médicament, qui semble être un enrichissement de la thérapeutique des ulcères.

En 1934 également, le D^r Hessel de la clinique du professeur Volhard, à l'Université de Francfort, pense que l'histidine a enrichi l'arsenal de la thérapeutique antiulcéreuse. Il écrit : « Le traitement a permis la guérison de 18 cas d'ulcères gastro-duodénaux, dont 10 avec des douleurs anciennes, 2 ulcères pénétrants et 2 ulcères opérés à cause de leur grandeur. Dans chaque, le diagnostic était appuyé par une radio, avant et après le traitement. La sécrétion chlorhydrique avant et après la cure fut recherchée. Les injections d'histidine furent bien supportées, sans aucune douleur. Dans presque tous les cas le traitement consista seulement en injections d'histidine sans aucun autre traitement. Chez presque tous les malades les douleurs ont disparu en même temps que les signes subjectifs, dans un temps réellement surprenant, écrit Hessel, la plupart après 3 ou 4 jours du traitement. Comme critique de la méthode, l'auteur inscrit la persistance des signes objectifs des ulcères, et en premier lieu des images radiographiques. Chez 9 malades, la gastrite a persisté, la sécrétion chlorhydrique devint normale. Chez 18 malades, le poids a augmenté de 1,5 kilo à 7 kilos. Aucun des malades n'a maigri pendant la cure. »

D'autre part, E. Bulner publie dans une étude très documentée, les résultats obtenus par le traitement à l'histidine sur 52 cas d'ulcères et conclut que ce trai-

tement est « supérieur à toutes les méthodes classiques ».

D'autres résultats cliniques nous sont apportés en 1935 par le D^r M. Ratschow, de la clinique médicale du professeur Kroetz, de la ville d'Altona. Dans l'espace d'une année et demie, 67 malades furent uniquement traités par l'histidine. 35 porteurs de vieux ulcères, tous, à l'exception de 9, ont été libérés de leurs douleurs après 4 injections. A la fin du traitement, l'ulcère n'était plus décelable à la radiographie. L'augmentation de poids allait jusqu'à 10 kilos en trois semaines. Sur 11 malades atteints de gastrite, 7 ont été débarrassés de leur malaise. Les malades qui ont réagi de la façon la moins satisfaisante au traitement, étaient atteints d'un ulcère jéjuno-peptique à la suite d'une résection stomacale.

En Allemagne également, en 1935, le D^r Bauke, de la clinique du professeur W. Alwens, à Francfort-sur-Sachsenhausen, rapporte 4 cas d'ulcères gastro-duodénaux traités par l'histidine. Selon l'auteur, l'ulcère récent et floride constitue le champ d'action principal de la nouvelle méthode. Il obtient des résultats satisfaisants avec 18 injections d'histidine. Les signes typiques de la guérison de 2 ulcères, c'est-à-dire les cicatrices étoilées de la muqueuse furent constatées après la terminaison du traitement par la radiographie. Les crises douloureuses disparurent après 4 ou 5 injections. L'augmentation du poids allait de 4 à 7 kilos grâce à la tolérance alimentaire. D'après Bauke, les critères de la guérison peuvent être considérés comme les suivants : absence de troubles, disparition des traces de sang occultes, augmentation de poids, disparition des symptômes radiologiques ulcéreux.

Le D^r C. Heinz, de la clinique du professeur Schwenkenbecher, de l'Université de Marbourg, rap-

porte 28 observations d'ulcères traités par l'histidine. Chez 18, les douleurs ont disparu complètement; chez les autres, subsista la constipation comme trouble principal. Le poids a augmenté de 10 kilos. La niche ulcéreuse a disparu dans dix cas après le traitement. Ce qui frappe le plus, c'est la disparition des douleurs après 5 jours de traitement.

Le D^r *Herbert Winter*, assistant à la clinique médicale de l'hôpital François-Joseph, de Vienne, a observé de très bons résultats dans 21 ulcères traités par l'histidine exclusivement. On note une disparition des douleurs avec reprise du poids, disparition constante des hémorragies occultes. L'image radiologique montre une modification insignifiante après le traitement. Une seule récurrence est notée par Herbert dans les 6 mois qui suivirent. Un ulcère hémorragique radiologiquement non diagnostiqué fut amélioré en ce sens que 5 injections on fait cesser les vomissements et les hématoméses. 10 jours après le traitement, la réaction de Weber devient négative et le poids augmente de 3 kilos. Dans un seul cas où l'ulcère et la tuberculose pulmonaire co-existaient, l'histidine n'a pas agi. L'auteur estime qu'elle ne donne pas des résultats chez les fébricitants.

Les expériences de *Italo Volini* et *Mc. Laughlin*, de la Faculté de Médecine de Chicago, s'étendent sur 21 cas. Chez chaque malade l'image radiographique a révélé un ulcère. Le traitement comprenait 15 à 36 injections intra-musculaires d'histidine. Les auteurs américains ont obtenu par le traitement, une disparition complète des douleurs et des vomissements avec reprise d'appétit et augmentation du poids.

Dans le même ordre d'idées, nous citerons les travaux des auteurs belges, les D^{rs} *R. Cocriamont* et *R. Le Cluyse*, assistants à la clinique du professeur Weill, à l'hôpital Brugmann, de Bruxelles. Ils ont

traité 23 cas uniquement par l'histidine, dont 7 ulcères de la petite courbure, 7 pyloriques et 8 ulcères duodénaux. Les douleurs disparurent le plus souvent après la quatrième piqure. Les résultats sont très bons aussi bien du point de vue des modifications subjectives qu'objectives.

Ajoutons aux publications belges celles du professeur *Lambin*, de l'Université de Louvain. L'auteur traita 8 cas exclusivement par l'histidine sans prescrire un régime. Dans 5 cas, les résultats furent bons, dans 3, un peu moins. Après 4 injections les douleurs ont disparu. Le professeur *Lambin* estime que les résultats encouragent la thérapeutique par l'histidine.

Rappelons encore à titre historique, les deux communications suivantes et une auto-observation. En Angleterre, *J. Craig* de Cheshire traite un ulcère duodéal par les alcalins et la diète et n'obtient aucune amélioration. Après 10 jours de traitement par l'histidine, les douleurs ont disparu. Au bout de 21 injections, disparition de l'image radiologique.

Une autre communication faite au journal *O Hôpital*, au Brésil, par le D^r *Vincente Pascarelli*, de Sao Paulo, concerne un ulcère duodéal traité uniquement par l'histidine. Au bout d'une semaine, il constate une amélioration de l'état général et au bout d'une année de traitement, un contrôle radiologique démontrera l'absence de niche.

Le D^r *G. Bolten*, de Gravenhage, est neurologue. Il souffre de l'estomac depuis l'âge de 10 ans, étant porteur en 1935 d'un ulcère gastrique. Il a présenté des spasmes pyloriques de brûlures. Une amélioration se produisit au bout de 15 injections d'histidine.

En 1936, le D^r *E. Bauke*, de la Clinique universitaire de Francfort et de l'hôpital municipal de Heilbronn, a fait deux communications sur la thérapeuti-

que par l'histidine dans les affections gastro-duodénales. Sur 170 cas d'ulcères, 90 furent contrôlés avant et après le traitement par la radiologie. Les meilleurs résultats sont obtenus dans le traitement des niches ulcéreuses florides de la petite courbure. Les grands ulcères calleux exigeaient une cure de consolidation. La thérapeutique à l'histidine provoque la disparition des sensations de faim, l'augmentation de l'appétit, du poids et la suppression des hémorragies. Bauke croit que l'histidine associée à un régime protecteur riche en vitamines, constituent la forme actuelle la plus rapide et la plus active du traitement des ulcères. Les hémorragies cessaient le neuvième jour après le commencement du traitement et le taux de l'hémoglobine s'était élevé à 78 %. La maladie ulcéreuse est considérée par l'auteur par un état d'hypovitaminose C, aussi conseille-t-il aux malades une grande absorption d'acide ascorbique.

51 cas d'ulcères furent traités en 1936 par le Dr *Kohl*, de la polyclinique médicale du professeur *Bürger*, de Bonn. 30 malades furent traités ambulairement et 21 alités en observation, à la clinique. Après 9 injections, ils ressentirent une amélioration et tous furent débarrassés de leurs troubles à la fin du traitement. La réaction de *Weber*, positive avant, devenait négative après le traitement. *Kohl* constate une diminution du temps de la coagulation après l'emploi de l'histidine, mais il lui semble qu'aucune contre-indication n'existe de ce fait. Le professeur *Weiss* recommande, au contraire, d'attendre l'arrêt des hémorragies avant de commencer le traitement par l'histidine.

A la consultation médicale de la clinique *Kaszab*, à Budapest, le Dr *Etienne Feidheim* a observé en 1936, 32 malades, dont 6 ulcères gastriques et 26 duodénaux.

Les malades étaient divisés en deux catégories :

1° Ceux qui étaient traités par l'histidine;

2° Ceux où d'autres médicaments furent associés avec l'histidine. L'auteur considère l'image radiologique comme critère du succès de la thérapeutique. Les examens radiologiques pratiqués 40 jours après l'achèvement de la cure histidinique ont donné dans la première catégorie de malades : amélioration dans 4 cas, pas de changements dans 11 cas. Dans la deuxième catégorie, les malades reçoivent de l'histidine mais, en même temps, de l'atropine, des alcalins et ils suivent un régime. Sur 10 malades de cette catégorie, 5 ont accusé une amélioration sensible, tandis que 5 autres n'ont présenté aucun changement.

Feldheim conclut que l'histidine est un moyen très puissant pour faire disparaître les douleurs gastriques mais, pour parfaire la guérison de l'ulcère, son emploi isolé n'est pas toujours suffisant. En tout cas, l'histidine associée à la médication classique de l'ulcère, doit avoir sa place dans la thérapeutique gastrique.

Le Dr *Roger Korbsch*, médecin en chef à Oberhausen, nous rapporte 30 cas d'ulcus améliorés par l'histidine et surtout suit par gastroscopie, l'évolution de la guérison. Il lui semble que l'action de l'histidine est renforcée par l'administration simultanée des vitamines C, D et A. Dans ses observations, il constate une forte hypérémie des muqueuses de l'estomac et l'augmentation de son tonus après le traitement. L'augmentation du tonus provoquerait en tout premier lieu la disparition rapide des niches.

On a également insisté sur l'importance du traitement des ulcères par l'histidine pour les caisses-maladie (Assurances sociales). C'est ce que démontre le Dr *Fröhlich*, de Prague, assistant du professeur Schmidt, sur 11 observations qui viennent démontrer les avantages cliniques et économiques de cette mé-

thodes. Après 5 injections, 10 malades furent complètement libérés de leurs troubles. Fröhlich est d'avis que la durée du traitement par l'histidine est beaucoup plus courte que celle qui est nécessaire pour un traitement hospitalier par le repos.

A Vienne, le Dr *W. Winkler*, de la deuxième clinique médicale du professeur Jagic, publie 25 intéressantes observations en 1937. Chez 18 malades, il obtient une amélioration subjective rapide par injections journalières de 5 cm³ d'histidine à 5 % pendant trois semaines. Les hémorragies occultes disparaissent vite. A titre prophylactique, l'auteur fait deux fois par an une série de 12 injections. Suivant les publications dans un ordre chronologique, nous signalerons 120 observations d'ulcères traités par l'histidine par le Dr Bauke, que nous avons déjà cité antérieurement et qui se rapporte à l'année 1938. Les expériences de cet auteur lui prouvent que dans le domaine de la thérapeutique par l'histidine, entre seulement les ulcères récents d'estomac et du duodénum. Les ulcères calleux et ceux qui saignent beaucoup doivent être confiés aux chirurgiens. Mais même les ulcères opérables sont traités par Bauke par l'histidine et la vitamine C, et il remarque l'action surprenante de cette double action médicamenteuse sur des malades dont le seul espoir était la chirurgie. La réaction de Weber devient négative après 7 jours de traitement, l'hémoglobine augmente, ainsi que le poids du malade. Bauke croit que l'action de l'histidine s'étend sur les facteurs nutritifs et spasmodiques de l'ulcération et la vitamine C influence directement le pouvoir de défense et de régénération de la muqueuse digestive.

Au Canada, à l'hôpital Saint-Luc, Le Sage et Grondin préfèrent le traitement à l'histidine aux autres médications anti-ulcéreuses. Dans 18 cas traités ainsi, les douleurs disparurent rapidement, la digestion fut

facile et on n'imposa au malade aucun régime spécial. L'amélioration clinique a été durable.

A Prague (première clinique médicale de l'Université Charles IV), le D^r Karel Herfort étudie ce traitement dans 160 cas d'ulcères. L'histidine est injectée par voie intra-veineuse. L'efficacité a été remarquable ainsi que dans des cas de gastrite et des troubles gastriques non ulcéreux. Les ulcères gastriques réagissent mieux à l'histidine que les ulcères duodénaux.

Signalons pour terminer cette longue revue énumératrice, le rapport de P. Fabre à la Société de Chirurgie de Toulouse. D'une longue pratique, l'auteur conclut que l'histidine est un médicament excellent, particulièrement efficace dans les ulcères récents, moins actifs lorsqu'il s'agit d'ulcères calleux ou dolents depuis longtemps.

IV. — Interprétation des résultats cliniques

Nous n'avons pas résumé dans ce chapitre toutes les observations publiées depuis 1935 sur le traitement des ulcères par l'histidine. Nous avons étudié celles qui nous paraissaient particulièrement démonstratives pour pouvoir en retenir les principaux enseignements. Nous ne serions pas complets si nous n'ajoutions pas que certains praticiens n'accordent pas crédit à cette thérapeutique. Sandweiss, en particulier, considère que son efficacité est inférieure au régime de Sippy et que les pourcentages de guérison ou d'amélioration spontanée sont comparables à ceux obtenus avec l'histidinothérapie. Les mêmes mauvaises appréciations sont données par d'autres auteurs américains, Roy Upham et Harry Berowsky, qui obtiennent des meilleurs résultats avec des injections d'eau distillée qu'avec des injections d'histidine. Nous devons reconnaître cependant que les sons de cloche défavorables sont assez rares, et dans l'ensemble des publications dont nous venons d'analyser les détails, il nous est possible de dégager maintenant des notions précises sur l'utilisation de l'histidine dans la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux.

a) *Voies d'introduction.* — Les injections d'histidine sont indolores et atoxiques. La voie d'introduction la plus utilisée est l'injection intra-musculaire.

La dose quotidienne est une ampoule de 5 cm³ de Laristine Roche de la solution à 4 %, soit 20 centigr. par jour.

Certains auteurs utilisent les injections intra-veineuses (Manginelli, Karel Herfort).

A la suite des travaux de Lenormand on peut utiliser les injections intra-dermiques avec des ampoules de 1 cm³. Dans le chapitre suivant nous envisagerons les différentes interprétations suggérées par la méthode des injections intra-dermiques. La voie orale a été préconisée par Fontès et Bauer, à la suite de leurs recherches expérimentales.

b) *Action sur la crise ulcéreuse.* — Les multiples travaux que nous avons analysés concordent pour affirmer que l'histidine possède une action très efficace sur la poussée ulcéreuse. Après quelques injections les symptômes fonctionnels s'amendent : disparition ou diminution des douleurs, des vomissements du pyrosis, etc... L'appétit reprend, la constipation diminue, le poids augmente.

Cette thérapeutique permet de ne pas soumettre les ulcéreux au repos au lit et à un régime strict, ce qui donne à cette méthode un avantage économique et social intéressant. Les pansements gastriques peuvent être supprimés. S'il existe un retard d'évacuation dans le cas des ulcus juxta-pyloriques, on adjoindra avec intérêt aux piqûres d'histidine des antispasmodiques, dont le type est la belladone.

c) *Action sur la maladie ulcéreuse.* — Outre cette action remarquable sur la poussée ulcéreuse aiguë, supérieure, pour la plupart des auteurs, en efficacité aux autres médications anti-ulcéreuses, l'histidine exerce une influence manifeste sur le rythme et l'intensité des poussées ulcéreuses.

L'expérience a montré que le cycle évolutif des crises ulcéreuses était modifié par les cures répétées d'histidine. Cette constatation engage à pratiquer des cures d'entretien sans attendre le retour d'une crise douloureuse. La durée et la fréquence de ces cures périodiques sont proportionnelles à l'intensité et à la fréquence des crises ulcéreuses. Mais après 2 ou 3 ans, une ou deux cures par an permettent d'éviter toute récurrence et c'est à ce moment qu'on est autorisé à parler de guérison.

d) *Indications thérapeutiques.* — Les cures d'attaque comprennent en général une série de 21 piqûres, soit 4 gr. 20 de monochlorhydrate d'histidine. Les cures d'entretien se limitent à 6 ou 12 piqûres. Les ulcères récents réagissent mieux que les ulcères anciens. Les ulcères gastriques s'avèrent plus sensibles à l'histidine que les ulcères duodénaux.

Lorsque après une cure d'histidine aucune amélioration n'a été notée, le *traitement chirurgical* doit être proposé. Certains ulcères calleux, en effet, ne sont justifiables que du traitement chirurgical. De même lorsque les signes cliniques et radiologiques d'un ulcère récent persistent après un traitement par l'histidine, il faut conseiller l'opération, car l'expérience prouve qu'il s'agit très souvent d'un cancer ou d'un ulcère. La cure d'histidine peut, dans ces cas trop fréquents, être considérée comme un traitement d'épreuve.

L'opération peut être limitée dans bien des cas (Stolz, Weiss, Aron), à la résection cunéiforme de la lésion. La chirurgie peut se limiter à un acte simple et éviter souvent les larges amputations des gastrectomies et les perturbations fonctionnelles liées aux gastro-entérostomies. Mais la cure d'histidine permettra encore avant et après l'opération de *lutter contre*

la maladie ulcéreuse, l'acte opératoire n'ayant pour but que d'enlever la lésion ulcéreuse.

Utilisée à titre préventif, l'histidine permet d'éviter l'apparition de l'ulcus peptique jéjunal.

Nous avons tenté de résumer dans les lignes qui précèdent les indications les plus importantes de l'histidine. Elles incitent à conclure que l'histidine est le *traitement de base de l'ulcère gastro-duodéal*.

V. — Conclusions des résultats cliniques

Dans le chapitre précédent nous avons insisté sur les indications cliniques et les résultats thérapeutiques du traitement de l'ulcère gastro-duodénal par l'histidine.

Ce travail étant purement clinique et bibliographique, nous n'avons pas l'intention de chercher ici à interpréter les résultats et élucider les modalités d'action de l'histidine.

Rappelons cependant que dans les cas de l'ulcère expérimental réalisé chez les chiens par dérivation duodénale, l'administration d'histidine empêche l'évolution de l'ulcère. Aron et Weiss ont parlé des carences en histidine chez les chiens, mais n'ont jamais pensé à appliquer cette pathogénie ulcéreuse à l'homme. Les recherches de Deloyers, Karel, Herfort, etc., etc..., infirmeraient d'ailleurs une telle hypothèse. Le métabolisme des acides aminés dans les ulcères gastro-duodénaux n'apparaît pas troublé.

L'interprétation de l'action de l'histidine n'est pas encore établie. Ce qui paraît certain, ce que l'histidine intensifie la régénération des cellules de la muqueuse digestive et augmente leur activité.

Dans sa thèse, Aron montre l'hypertrophie remar-

quable des différentes couches de la paroi jéjunale après administration d'histidine.

Stolz et Weiss ont montré sur une pièce de résection gastrique la cicatrisation de l'ulcère tapissé à nouveau par la muqueuse. Cette action régénératrice et cicatrisante a été notée encore par Desplas au cours d'interventions pour ulcères et surtout par Korbsch qui a suivi pas à pas, au gastroscope, l'évolution vers la guérison des ulcères traités par l'histidine. Le mécanisme intime de cette action de sauvegarde et de stimulation de l'histidine sur les cellules de la muqueuse digestive peut être justifiée par de nombreuses hypothèses mais incomplètement confirmées par les recherches expérimentales.

Les travaux biochimiques nous enseignent que l'histidine a un rôle *constructeur* et qu'il serait à l'origine de la formation de bases puriques. Ce rôle constructeur permettrait aux cellules de régénérer activement. On sait que l'histidine en injections ou en applications locales a été utilisée avec succès dans le traitement des plaies (Craps et Alechinsky).

Une autre hypothèse tend avec Lenormand à reconnaître à l'histidine une action antalgique et une influence régulatrice du tonus neuro-végétatif.

D'autre part, Manginelli et Karel Herfort prétendent que l'histidine agit comme un correcteur alcalin du chimisme cellulaire.

D'après Manginelli, les membranes cellulaires normales prédisposées à absorber les ions basiques OH, ne laissent pas passer les anions CL. Mais si l'état d'ionisation passe du côté acide, la membrane fixe les ions H en excès et permet le passage des anions CL. La fixation des ions H par CL produit une acidose locale. Cette acidose localisée de la muqueuse gastroduodénale est le terrain favorable à l'ulcère. Or l'histidine ou acide imidasolaminopropionique est une

combinaison à prédominance alcaline en raison de ses groupes NH_2 et NH et compense ainsi l'acidose locale.

Une dernière hypothèse oriente les recherches sur le rôle vasculaire de l'histidine. Il est permis de se demander si cet acide aminé ne favoriserait pas, comme on l'observe lors du traitement, l'irrigation sanguine des muqueuses, la disparition du spasme et l'augmentation du tonus; tous ces facteurs jouant pour la cicatrisation d'un ulcère ou la prévention des ulcères.

Telles sont les diverses suggestions qui s'imposent à l'esprit pour expliquer l'influence de l'histidine sur le mal ulcéreux. Aucune n'est encore absolument établie par des recherches cruciales. Il semble au contraire que chacune contient des vérités et que toutes ces actions diverses de l'histidine, directement ou indirectement, s'associent pour donner le résultat observé.

Il nous reste pour terminer à analyser deux points particuliers du problème du traitement de l'ulcère par l'histidine : les rapports qui lient ce traitement aux *injections d'histamine*, récemment proposées et, d'autre part, aux *injections intra-dermiques*.

1° *Traitement des ulcères par l'histidine et traitement des ulcères par l'histamine.*

Israël et Jacob, étudiant l'action de l'histidine dans la thérapeutique des ulcères furent frappés chez une malade soumise à ce traitement d'un malaise avec état lipothymique et nausées qui survenait après chaque piqure.

Avec la collaboration du professeur Schwartz, ils purent déceler des traces dosables d'histamine dans la préparation commerciale d'histidine (Laristine des Laboratoires Hoffmann-Laroche).

Ils ont ensuite cherché à démontrer que la préven-

tion de l'ulcère expérimental du chien est le fait de l'histamine, pour préconiser cette thérapeutique dans le traitement des ulcères.

La discussion des travaux d'Israël et Jacob, non confirmée par ailleurs, n'entre pas dans le cadre de notre travail. Indiquons cependant les réflexions que suscite l'étude de ces recherches. Les faits expérimentaux reposent sur quatre chiens opérés de dérivation duodénale et soumis à des injections quotidiennes de 1/10^e de milligramme d'histamine.

Le premier chien est sacrifié le 33^e jour. On ne trouve pas de lésions digestives, à part un ulcère diverticulaire que les auteurs interprètent comme une lésion isolée.

Deux autres chiens sont morts respectivement 12 jours et 42 jours après l'opération, sans ulcération, mais avec des infections péritonéales.

Le quatrième chien meurt le 11^e jour avec deux érosions superficielles, d'apparence cadavériques.

Sur ces quatre résultats expérimentaux, reposent le traitement de l'ulcère par l'histamine; une expérimentation plus poussée nous semble nécessaire avant de les adopter.

Les mêmes réflexions s'appliquent aux résultats cliniques. Indéniablement, l'histamine est un antalgique puissant qui peut calmer la douleur ulcéreuse. Dans une étude très approfondie, Moutier a examiné à la gastroscopie trois malades chez lesquels la cure histaminique avait déterminé la disparition des douleurs. Chez l'un, la guérison anatomique était totale, mais chez les deux autres, malgré la disparition des douleurs, les ulcères avaient continué à se développer, l'un doublant de volume. Pour Albert Girault également, il semble que l'histamine agisse plus sur l'élément douleur que sur les lésions elles-mêmes.

A vrai dire, l'action anti-ulcéreuse de l'histamine

paraît paradoxale. L'absorption d'histamine par la muqueuse intestinale et son passage dans la circulation est, jusqu'ici, connue comme la cause des phénomènes, de chocs, œdèmes, urticaires, asthme.

Tel est l'enseignement qui ressort des recherches de Loeper et son école, de Fiessinger et Gajdos.

L'histamine à petites doses permettra-t-elle une désensibilisation?...

Expérimentalement les injections d'histamine déterminent chez certains animaux la production d'ulcères. C'est ainsi que Volini et Mac Langhlin produisent des ulcères chez le rat par injections d'histamine et empêchent leur formation au moyen d'injection d'histidine. Ces auteurs se demandent dès lors si l'injection d'histidine ne stimule pas la fonction histaminase qui inactive l'histidine.

Dans l'état actuel de cette question on voit que rien ne permet de reconnaître à l'histamine une action anti-ulcéreuse. Mais les microdoses d'histamine ont une remarquable action antalgique d'ordre général, qui calme les douleurs sans entraver l'évolution des lésions.

Il ne semble pas par ailleurs qu'on puisse justifier l'efficacité des injections d'histidine dans la thérapeutique des ulcères, par la présence de doses infinitésimales d'histamine.

Depuis 1936, la préparation commerciale d'histidine la plus couramment utilisée (Laristine-Roche), ne contient aucune trace d'histamine et cette préparation dans la main des très nombreux praticiens, continuent à donner d'indiscutables résultats.

2° *Action des injections intra-dermiques.*

La technique des injections intra-dermiques utilisée dans la thérapeutique des ulcères, risque également quelques confusions dans les esprits. Nous allons

voir que ses résultats n'ont aucun rapport avec l'action anti-ulcéreuse de l'histidine.

J. Lenormand a, le premier, constaté que l'injection intra-dermique d'acides aminés, et en particulier d'histidine, avait une certaine efficacité contre les douleurs ulcéreuses, les épigastalgies, les angines de poitrine, les spasmes vasculaires, etc...

Pour M. Lenormand, l'introduction intra-dermique d'acides aminés serait une protéinothérapie simplifiée.

Emile Aron a montré que toute injection intra-dermique, quelle que soit la solution employée, est douée d'une action antalgique (eau distillée, novocaïne, histidine, histamine).

A cette action d'ordre général peut s'ajouter l'action spécifique de la solution utilisée.

Mais dans les travaux relatifs à l'action de l'histidine intra-dermique, on doit tenir grand compte de l'action antalgique banale de toute piqûre intra-dermique.

Conclusion

Nous avons tenté dans ce mémoire une mise au point des travaux relatifs aux traitements des ulcères gastro-duodénaux par l'histidine.

Nous avons brièvement rappelé les recherches qui ont permis à Aron et Weiss de découvrir le rôle de cet acide aminé sur l'évolution de l'ulcère expérimental réalisé chez les chiens, par dérivation duodénale.

Mais nous avons surtout réuni, pour les étudier, les multiples observations publiées sur l'efficacité des injections d'histidine dans la cure des ulcères.

D'un ensemble d'opinions concordantes, nous avons mis en lumière l'action de l'histidine sur la crise ulcéreuse et son action sur l'intensité et le rythme des crises qui permettent de considérer aujourd'hui l'histidinothérapie comme le traitement médical de choix de la maladie ulcéreuse.

Etudiant les modalités d'application de cette thérapeutique, nous avons vu que l'histidine est encore un traitement médical complémentaire de la cure chirurgicale des ulcères.

Après avoir insisté sur les indications cliniques et sur les résultats thérapeutiques du traitement des ulcères par l'histidine, nous avons rappelé les nombreuses interprétations émises par différents auteurs, pour justifier l'efficacité anti-ulcéreuse de l'histidine.

Une bibliographie abondante annexée à ce travail rend compte de l'importance des travaux sur cette méthode thérapeutique.

Si bien des points théoriques restent encore obscurs, et si des hypothèses, souvent éphémères, s'opposent ou se détruisent, les faits positifs, basés sur l'expérimentation et la clinique, permettent de considérer l'histidine comme une acquisition définitive de l'arsenal thérapeutique anti-ulcéreux.

Vu :
Le Président,
M. LOEPER.

Vu :
Le Doyen,
M. TIFFÉNEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
M. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- A. Ameline, F. Jonckheere.* — Les ulcères simples gastro-duodénaux jéjunaux expérimentaux par dérivation des sécrétions duodéno-pancratiques. *Journal de chirurgie*, t. XXXVI, décembre 1930.
- Aron Emile.* — Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution. Application au traitement des ulcères gastro-duodénaux. Thèse, Strasbourg, 1933.
- Aron E., Bauer R.* — Anémie expérimentale chez le chien. Influence respective de la gastrectomie totale et des dérivations pancratique, biliaire et duodénale. *Soc. de Biol.*, Strasbourg, 9 juin 1933.
- Aron.* — La thérapeutique par les acides aminés. *Gazette médicale de France*, 15 octobre 1934.
- Aron Emile.* — Le traitement de l'ulcère gastro-duodénal par l'histidine. *Presse médicale*, 27 juillet 1935.
- Aron Emile.* — Considérations sur le traitement des ulcères gastro-duodénaux, au moyen des injections d'histidine, après deux années d'expérience clinique. *Gazette médicale du Centre*, 1-1-1936, tome 43, n° 1, p. III-VII.
- E. Brenckmann.* — Contribution à l'histophysiologie de la muqueuse gastrique en rapport avec l'élimination de HCL. Thèse de Strasbourg, 1929.
- Blum Paul.* — Orientation nouvelle de la pathogénie de l'ulcère expérimental gastrique et de la thérapeutique de l'ulcère humain. *Bull. gén. de thérap.*, 253-260 (June), 1933.

- Bogendörfer L.* — Neuartige Ulkusbehandlung mit einem Histidin-Praeparat. München med. Wch-
rung 1270-1271 (Aug. 17), 1934.
- Bulmer Ernest.* — The Histidine Treatment of Peptic
Ulcer, with a Note on Fifty-Two Cases. Lancet 2,
1276-1278, 1934.
- Barry H. C. and Florey H. W.* — Histidine Treatment
of Peptic Ulcer, Lancet 2, 728, 1936.
- Bauke E.* — Etudes cliniques sur l'action de la thé-
rapeutique de l'Histidine dans les ulcères gastro-
duodénaux.
- Bauer R. et Aron E.* — Rôle respectif de la sup-
pression des sécrétions pancratique et biliaire et
de la résection duodénale dans la production des
ulcères peptiques expérimentaux. Soc. de Biol.,
Strasbourg, 9 juin 1933.
- Boldyreff.* — Der Uebertritt des natürlichen ge-
mischs aus Pankreassaft, Darmsaft u. Gälle in
den Magen. Pflügen Archiv., p. 721, 1907, p. 13.
- Boquien Yves.* — A propos du traitement par les
acides aminés des ulcères gastro-duodénaux non
compliqués. Gazette médicale de Nantes, août-
septembre 1936 (429).
- Benech J.* — L'acidaminothérapie dans les dyspep-
sies et les ulcères gastro-duodénaux. Revue géné-
rale. Bulletin médical, n° 23, 6 juin 1936.
- Baconnet A.* — Le traitement des sympathalgies géné-
tales par les injections intradermiques de chlo-
rhydrate d'histidine. Arch. hospitalières, 1935,
n° 5, p. 275-277.
- Bolten G. C.* — Een en ander over de genese en een
nieuwer Behandelingsmethode von het ulcus ven-
triculi. Geneeskundige Gids, 1935, n° 32, p. 754
à 757, n° 33, 776-781.
- Bauke E.* — Nouveaux procédés de diagnostic et de
thérapeutique des affections gastro-duodénales.

- Deutsche Med. Wochenschrift, 1936, n° 30, p. 1224-1227.
- L'influence de la thérapeutique à l'histidine sur les ulcères contrôlés par la radiologie. Röntgenpraxis, 1936, n° 10.
- Ueber histidintherapeutische Klinikenfahrten und Konsolidierungskuren bei der gastro-duodenal Ulcus-Krankheit. Revista Medica Germano-Ibero-Americana, 1938, n° 112.
- Bureau L. — Traitement chirurgical des ulcères gastro-duodénaux. Journal médical français, n° 11, nov. 1935, p. 388-392.
- Bonardi. — Une auto-observation particulièrement intéressante. Courrier médical, p. 493.
- Castaigne et Chaumerdiac. — Quelques ulcères gastro-duodénaux traités par l'histidine. Journal médical français, mars 1935.
- Castaigne. — Tratamiento del ulcus gastroduodenal por la histidina. Revista española de Aparato digestivo, nov. 1935.
- Calihman S. M. — Considérations sur le traitement des ulcères gastro-duodénaux perforés dans le service chirurgical du professeur Stolz (de Strasbourg). Gazette des Hôpitaux, n° 94, 25 xi, 36.
- Comisioner. — Traitement des ulcères gastro-duodénaux par les acides aminés. Concours médical, n° 39, 29 sept. 1935.
- Cacriamont R. et Le Cluyse R. — A propos d'histidine. Bruxelles médical, 1935, n° 35, p. 1054-1055.
- Craig J. J. — Histidine Treatment of Peptic Ulcer. The British Med. Journal, 1925, n° 3896, p. 478.
- Chaumerliac J. — Travaux récents sur l'histophysiologie et la physiologie gastrique. Journal médical français, n° 11, nov. 1935, p. 367-371.
- Castaigne J. — L'ulcus gastro-duodéal étudié dans

une consultation de médecine générale. Sa fréquence. Ses symptômes cardinaux. Ses complications. Les résultats de la thérapeutique médicale. *Journal médical français*, n° 11, nov. 1935, p. 372-378.

Chaumerliac J. — Le symptôme capital de l'ulcus gastro-duodénal. Périodes des crises douloureuses séparées par des longues périodes intercalaires de calme. *Journal médical français*, n° 11, nov. 1935, p. 379-384.

— Les complications susceptibles de modifier la symptomatologie de l'ulcère gastro-duodénal. Sténose pylorique. Transformation maligne de l'ulcère sans sténose. *Journal médical français*, n° 11, nov. 1935, p. 385-388.

Chaumerliac J. et M^{me} Chaumerliac. — Ulcus expérimental. Sa réalisation, sa pathogénie. *Journal médical français*, n° 11, nov. 1935, p. 393-400.

Craps M. et A. Alechinsky. — Applications de l'histidine au traitement local de certaines lésions cutanées. *Presse médicale*, 13 octobre 1937.

Chahinian Y. — Contribution à l'étude de l'ulcère peptique de l'œsophage. Thèse Montpellier de la Fa. 1938.

Carton. — Un cas d'ulcère de la petite courbure traité par la Laristine. *Concours médical*, n° 37, 11 septembre 1938.

L. Deloyers. — Interprétation des faits expérimentaux relatifs à la pathogénie de l'ulcus gastro-duodénal humain. *Le Scapel*, t. LXXXVII, 20 mai 1933, p. 720.

— Rôle du foie dans la pathogénie des ulcus gastro-duodénaux. Ulcères duodénaux après cholecystogastrostomie. *Journal belge de gastro-entérologie*, t. I, juin 1933, p. 279.

— Que penser de l'histidine, thérapeutique nouvelle

des ulcères gastro-duodénaux? Nouvelles médicales illustrées, 1:5, 1934.

Desplaz, Lenormant, Fournial. — Action de l'histidine sur les ulcères gastro-duodénaux. Soc. Nat. de Chirurgie, 13 février 1935.

Eads John T. — Histidine in the Treatment of Peptic Ulcer. Am. J. Digest. Dis. Nutrition 2, 426-430, 1935.

Exalto J. — Ulcus Jejuni noch Gastroenterostome. Mitt. a. d. Greuzgeb d. Med. u. Chir., 23:13, 1911.

Editorial. — Histidine Treatment of Peptic Ulcer. The Lancet, n° 11, op. Vol. 1, 1936, Jan 11, 1936.

Echeverria. — El tratamiento del ulcus gastroduodenal con el acido amidado histidina. Clinica y Laboratorio, janvier 1936.

Fürth Otto et Scholl Rudolf. — Ueber den Einfluss des Typtophans und Histidem auf durch Histamia hervorgerufene Magengeschwürire. Wiener Klinische Wochenschrift, n° 39, 1937.

— Ueber den Einfluss des Tryptophans auf die Heilung Kunstlicher Magenwunden. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, 44 Band, 1937.

Flood C. A. and Mullins C. R. — Treatment of Peptic Ulcer by Means ef Injenctions. Amer. Jour. Dig. Dis. and Nutrit. 3, 303-305, July 1936.

Fernandez Fidel, prof. Grenade. — Traitement de l'Ulcus gastro-duodéal par l'histidine. Presse médicale, 26 fév. 1936.

Flood. — Action de l'histamine sur la curation de l'ulcus. « Revue de Journaux. » Presse médicale, 20 octobre 1934.

Fontès et Bauer. — Action de l'injection d'histidine sur l'ulcère expérimental du chien. C. R. Soc. de Biologie, 1935, 69.

- Feldheim E.* — Histidine dans la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux. Presse méd., mercredi 22 juillet 1936.
- Fröhlich E.* — L'importance du traitement des ulcères par la Laristidine pour les caisses-maladie. Deutsche Zeitsch. f. äppenbl. Versicherung u. Volkswohlförhrt, 1936, n° 3, p. 64-65.
- Fabre P.* — Réflexions sur les ulcères digestifs, 255, mai 1938. Bull. de la Soc. Chirurgie de Toulouse.
- Frapin G.* — Essai de traitement des ulcères gastro-intestinaux par l'histamine. Thèse Bordeaux, 38, 103 pp.
- Girault.* — Traitement de l'ulcère de l'estomac par les acides aminés. Soc. de gastro-entérologie de Paris, 11 fév. 1935.
- Gurriaran.* — Tratamiento de la ulcera gastroduodenal con aminoacidas. Revista española de Enfermedades del Aparato digestivo, septembre 1935.
- Girault A.* — L'ulcère de l'estomac et son traitement par l'histamine. Soc. gastro-entérologique de Paris, 11 juillet 1938. Arch. de l'App. digestif, 1938.
- Goia, Sporchez, Metianu.* — Considérations cliniques et thérapeutiques sur l'ulcère gastrique et duodénal par rapport à 2700. Journal belge de Gastro-Entér., 1938, n° 2, p. 73-114.
- Hessel George.* — Die Behandlung des Magen, und Zwölffpinger-dormgeschwuren mit Histidin, München med. Wehnschr, 1890-1891 (déc. 6), 1934.
- Hannedouche.* — Aminothérapie en pratique journalière. Concours médical, n° 27, 5 juillet 1936.
- Halbron Paul et Lenormand Jacques.* — Traitement de l'Angor Pectoris par l'histidine. Pratique médicale française, n° 8, mai 1934, page 297.
- Heinz C.* — Die Behandlung des gastro-duodenalen Ulkus mit Larostidin. Mediz Klinik, 1935, n° 40, p. 1307-1308.

- Herfort Karel.* — Le métabolisme des acides aminés et des ulcères gastro-duodénaux. Presse médic., 1937, n° 82, p. 1436-1438.
- Jacob. A.* — Réflexions critiques sur l'ulcère digestif expérimental et humain, et sur son traitement par l'histidine. Rôle probable de l'histamine. Thèse Strasbourg. 1935, n° 65, 74 pp.
- A. et Israël L.* — Le traitement de la crise douloureuse de l'ulcère gastro-duodénal par l'histamine à petites doses. Presse Médicale, 9 février 1938.
- Kohl H.* — Ulkusbehandlung mit Histidin. Fortschritte d. Therapie, 1936, fasc 4, p. 220-226.
Histidinbehandlung der Hämophilie. Zeitschrift f. Klin Medizin, 1937, vol. 132, f. 1, p. 40-54.
- J. Lenormand.* — Traitement des douleurs gastriques et duodénales par les acides aminés. Paris médical, t. XXIII, 10 juin 1933, p. 518.
- Lenormand.* — Ulcère gastro-duodénal et histidine. Journal médical français, mars 1935.
- Lacroix.* — L'histidine dans le traitement de l'ulcère gastrique. Concours médical, 28 avril 1935.
- Lambin P.* — A propos du traitement des ulcères gastro-duodénaux par l'histidine. Revue médicale de Louvain, 1935, n° 11, p. 168-173.
- Leriche René et Fontaine René.* — Quel enseignement peut-on tirer des recherches expérimentales récentes quant à l'étiologie et au traitement de la maladie ulcéreuse chez l'homme? Journal médical français, n° 11, nov. 1935, p. 364-366.
- Lambling A.* — A propos de l'article de MM. Jacob et Israël concernant le traitement de la crise douloureuse de l'ulcère gastro-duodénal par l'histamine à petites doses. Presse médicale, 30 mars 1928, n° 26, p. 500.
- Loeper, M. Perrault, Lesurc.* — Imidazolémie d'origine parantérale. C. R. Soc. Biol., 10 nov. 1934,

- Syndromes histaminiques d'origine intestinale. Acad. méd., 27 novembre 1934. Progrès médical, 28 nov. 34.
- Loeper M., Lcsurc A., Mougeot A. et Parrod J.* — Recherches sur les imidazols. Progrès médical, 23 mars 1935.
- Le Sage et Grondin.* — L'ulcère gastrique et duodénal. Etude critique de 162 cas traités à l'hôpital St-Luc depuis 5 ans. Bull. de l'Ass. des Médecins de Langue franç. de l'Amérique du Nord, 1937, vol. III, n° 3, p. 227, et n° 4, p. 333.
- Mann F. C., K. Kawamura.* — Duodenectomy : an experimental study. Ann. of Surg., t. LXXV, 1922, p. 208.
- Mann F. C., Williamson F. S.* — The experimental production of peptic ulcer. Ann of Surg, t. LXXVII, 1923, p. 409.
- Martin K. A.* — Histidine hypochloride versus Diet and Atkalis in Treatment of Peptic Ulcer, J.A.M.A., 106:1468, 1936.
- Mann F. C. and Bollman J. L.* — Experimentally Produced Peptic Ulcer. J.A.M.A., 99:1576, 5 nov. 1932.
- Mitchell N. H. and Hamilton T. S.* — The Biochemistry of the Amino Acids. New York Chemical Catalog Company, 929.
- Matzner M. J. and Windwer C.* — Histidine in Experimental Gastric Ulcer. Journ. Dig. Dis and Nutrition, 3:547-549, octobre 1936.
- Manginelli.* — L'Histidine dans le traitement de l'ulcère gastrique; résultats et mécanisme d'action. Archives des maladies de l'Appareil digestif, mai 1935.
- Moya.* — Tratamiento del ulcus gastroduodenal por el clorhidrato de histidina. Revista española de Aparato digestivo, novembre 1935.

- Mandillon.* — Contribution à l'étude du traitement médical de l'ulcère de l'estomac : l'amino-acidothérapie. *Gazette des Hôpitaux*, n° 94, 23-9-1935.
- Moutier F.* — Contrôle gastroscopique de l'action de l'histamine sur l'ulcère de l'estomac. *Soc. gastro-entérologique de Paris*, 13 juin 1938. *Archives de l'Appareil digestif*, 1938.
- Magnant J. S.* — Sténose de la troisième portion du duodénum coexistant avec un ulcère latent du duodénum. Duodéno-Jéjunostomie. Résultat éloigné. *Mém. de l'Acad. de Chirurgie*, 1938, n° 9, p. 375-380.
- Patrick P. T., Wu, M. D., M. S., Ph. D. Peiping China.* The effect of Histidine on the experimental production of peptic ulcer. *Annales of Sungeny*, août 1937, vol. 106, n° 2.
- Pascarelli Vincente.* — Emploi de la Laristidine « Roche » dans un cas d'ulcère duodénal. *O. Hôpital*, 1935, vol. 2, n° 8, p. 875-878. Sao-Paulo, Brésil.
- Ray Upham and Harry Baronsky M. D., New York.* — A clinical investigation of Histidine therapy in cases of peptic ulcer. *Journ. A.M.A.*, aug. 7, 1937.
- Rafsky N. A.* — Injection Treatment of Peptic Ulcer, *M. Rec.* 142:289, 1935.
- Ratschow M.* — Erfahrungen in der Ulcusbehandlung mit Histidin. *Deutsche Med. Wsch.*, 1935, n° 24, p. 953-955.
- Spencker H.* — Histidine in Gastric Ulcer, *Deutsche Med. Wehnschr.*, 61:713, 1935.
- Smith David.* — Histidine in Treatment of Gastric Ulcer, *Brit. M. J.*, 2:154, 1935.
- Sandweiss D. J.* — Treatment of Gastroduodénal Ulcer with Histidine Monohydrochloride, *J. A.M.A.*, 106:1452, 1936.
- Comparative Results with Dietetic, Parenteral

- and Surgical Treatment in Peptic Ulcer, J.A.M.A., 108 (700), 1937.
- Sandweiss D. J., Saltzstein N. C. and Glazer W. S.* — The Value of Histidine in the Prevention of Experimental Ulcer in Dogs, Ann. J. Digest. Dig. Nutrition, to be published.
- Schürch O. und Blangey R.* — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Laristidins (Histidin) beim Magengeschwür. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Berlin, 1936.
- Sandweiss D. J.* — Treatment of Gastro-Duodenal Ulcer with Histidine Monohydrochloride. (Larostidin). J.A.M.A., vol. 106, p. 1452-1459, 1936.
- Sanguinetti y Zuzzino.* — Tratamiento de las úlceras gastroduodenales por los aminoácidos. Archivas argentinas de Enfermedades del Aparato digestivo, 10, n° 1, 55.
- Stolz et Weiss.* — Le traitement des ulcus gastro-duodénaux par l'histidine. Soc. nat. de Chirurgie, 13 février 1935.
- Le traitement des ulcères gastro-duodénaux par l'histidine. Deux années d'expérience clinique. La Presse médicale, 1935, n° 43.
- Saenz de Santa Maria.* — Tratamiento histidinico del ulcus. La Medicina ibera, L. 1, 1936.
- Stolz M.* — Traitement de l'ulcus gastro-duodéal par l'histidine. 13-2-35. Bull. et Mémoires de la Soc. Nat. de Chirurgie.
- Quénée N.* — Le traitement de la maladie ulcéreuse par la Laristine. Concours médical, n° 36, 8 septembre 1935.
- Volini I. F. and Mc Laughlin R. F.* — The Histidine Monohydrochloride Therapy of Gastroduodenal Ulcer. Preliminary Report, M. Rec. 141-364, 35.
- The Histidine Monohydrochloride Therapy of Gastroduodenal Ulcer, Illinois M. J. 69:39, 1936.

Vasselle. — Guérison clinique et radiologique d'un ulcère de la petite courbure après traitement par les acides aminés. Soc. de Gastro-Entérologie de Paris, 14 janvier 1935.

Weiss, A. G. — Etat actuel de la question des ulcères expérimentaux. Journ. belge de Gastro-Entérologie, t. I, février 1933, p. 72.

Weiss A. G. et E. Aron. — Orientation nouvelle du problème de l'ulcère expérimental. Le rôle de certains acides aminés dans la pathogénie de l'ulcère et dans sa thérapeutique. Bull. et Mém. Soc. Chir., t. LIX, 31 mars 1933, p. 898.

— Réflexions sur la thérapeutique de l'ulcère gastro-duodéal. Archives des Maladies de l'Appareil digestif, t. XXIV, n° 5, mai 1934.

— Rôle des acides aminés dans l'évolution de l'ulcère expérimental. Influence de l'histidine. Presse médicale, n° 93, 22-9-1933.

— Bases expérimentales du traitement de l'ulcus gastro-duodéal par l'histidine. Bull. de la Soc. de Médecine du Bas-Rhin, séance du 23-2-1935.

Weiss, Aron, Holzmann. — Influence des injections d'acides aminés sur la cicatrisation des plaies artificielles de la muqueuse gastrique. Soc. de Biol. de Strasbourg, 9 juin 1933.

Winter H. — Ueber eine neue Ulcustherapie mit Histidin-Monochlorhydrat Larostidin « Roche ». Med. Klinik, 1935, n° 21, p. 686-688.

Winkler W. — Fortschritte der Konservativen Ulkusbehandlung mit besonderer Berücksichtigung des Larostidin. Wiener Kin. Wochenschr. 1937, n° 34, p. 1225-1228.

Zouiten. — Contribution à l'étude du traitement de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale par les acides aminés. Concours médical, n° 28, 14 juillet 1935.

